

REC'D 06 JUL 2004

PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원번호 : 10-2004-0023668
Application Number

출원년월일 : 2004년 04월 07일
Date of Application APR 07, 2004

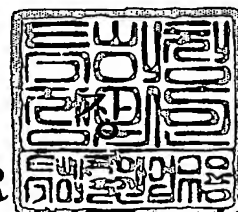
출원인 : 경동제약 주식회사
Applicant(s) KYUNG DONG PHARM. CO., LTD.



2004 년 06 월 18 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2004.04.07
【발명의 명칭】	지속성 탐스로신 정제의 제조방법 및 그에 따른 지속성 탐스로신 정제
【발명의 영문명칭】	PREPARING METHOD FOR CONTROLLED RELEASED TYPE TABLET TAMSULOSIN HCI AND THE TABLET THEREOF
【출원인】	
【명칭】	경동제약 주식회사
【출원인코드】	1-1998-000085-9
【대리인】	
【성명】	이주기
【대리인코드】	9-1998-000333-0
【포괄위임등록번호】	2002-043164-1
【대리인】	
【성명】	이순노
【대리인코드】	9-2002-000227-3
【포괄위임등록번호】	2002-043165-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이병석
【성명의 영문표기】	LEE, Byoung Suk
【주민등록번호】	531228-1148618
【우편번호】	137-755
【주소】	서울특별시 서초구 방배3동 1015 임광아파트 1동 1106호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이아람
【성명의 영문표기】	LEE, Ah Ram
【주민등록번호】	760601-1245511
【우편번호】	406-704
【주소】	인천광역시 연수구 선학동 금호아파트 4동 102호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김은주
【성명의 영문표기】 KIM, Eun Ju
【주민등록번호】 770723-2530919
【우편번호】 441-867
【주소】 경기도 수원시 권선구 세류1동 243-8 202호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 길형준
【성명의 영문표기】 GIL, Hyung Joon
【주민등록번호】 590406-1006119
【우편번호】 158-773
【주소】 서울특별시 양천구 신정6동 목동아파트 1312-904
【국적】 KR

【우선권주장】

【출원국명】 KR
【출원종류】 특허
【출원번호】 10-2003-0055579
【출원일자】 2003.08.12
【증명서류】 첨부

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
 이주기 (인) 대리인
 이순노 (인)

【수수료】

【기본출원료】	0 면	38,000 원
【가산출원료】	31 면	0 원
【우선권주장료】	1 건	20,000 원
【심사청구료】	10 항	429,000 원
【합계】	487,000 원	

【요약서】

【요약】

본 발명은 지속성 탐스로신 정제의 제조방법 및 그에 따른 지속성 탐스로신 정제에 관한 것으로서, 유기 용매에 용해시킨 유효 성분으로서의 염산 탐스로신을 프탈산 히드록시프로필 메칠셀룰로오스에 용해시킨 결합액과 부형제로서의 프탈산 히드록시프로필 메칠셀룰로오스와 글리세릴디비히니트(glyceryl dibehenate) 혼합물을 연합시키는 간단하고도 효과적인 제조방법을 제공하며, 본 발명의 제조방법에 의하여 제조되는 본 발명에 따른 지속성 염산 탐스로신 정제는 균일한 염산 탐스로신 분포를 가지며, 위액 및 장액과 같이 상이한 pH 환경에 따른 약물 방출량(방출률)을 조절함으로써 염산 탐스로신을 체내에서 일정하게 제어된 양으로 지속적으로 방출하므로 개선된 생체 이용률 및 최소화된 부작용을 나타낸다. 또한 본 발명의 제조방법은 복잡한 공정이나 고가의 특수한 장비를 채택함이 없이 일반적인 정제 제조공정에 의해 지속성 염산 탐스로신 정제를 간단하고도 효과적으로 제조할 수가 있으므로 제조 단가의 대폭적 저감 및 생산 수율의 향상이 가능하여 공업적으로 경제성이 높으며, 특히 적은 단위 투여량을 갖는 염산 탐스로신의 정제 내 편재화에 따른 함량 불균일화 우려를 효과적으로 불식시킬 수가 있다.

【대표도】

도 4

【색인어】

탐스로신, 지속성, 정제

【명세서】

【발명의 명칭】

지속성 탐스로신 정제의 제조방법 및 그에 따른 지속성 탐스로신 정제{PREPARING METHOD FOR CONTROLLED RELEASED TYPE TABLET TAMSULOSIN HCl AND THE TABLET THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 실시예에 따라 제조된 염산 탐스로신 정제의 인체 위장관 모의 상황 용출시험법에 의한 염산 탐스로신의 시간 경과에 따른 평균 용출을 그래프이다.

도 2는 본 발명의 실시예 4 및 대조로서의 비교예 1에 따라 제조된 염산 탐스로신 정제를 비글 도그(Beagle dog)에 경구 투여 후, 시간 경과에 따른 혈중 염산 탐스로신의 농도 변화를 비교하여 나타내는 그래프이다.

도 3은 본 발명의 실시예 4에 따라 제조된 염산 탐스로신 정제 및 대조로서 종래의 기술로 제조된 피복과립을 이용한 지속성 염산 탐스로신 캡셀제(한국 야마노우찌사제, 하루날® 캡셀)에 대한 인체 위장관 모의 상황 용출시험법에 의한 평균 용출율을 비교한 그래프이다.

도 4는 본 발명의 실시예 4에 따라 제조된 염산 탐스로신 정제 및 대조로서 종래의 기술로 제조된 피복과립을 이용한 지속성 염산 탐스로신 캡셀제(한국 야마노우찌사제, 하루날® 캡셀)를 교차법으로 경구투여한 후, 시간 경과에 따른 염산 탐스로신의 혈중 농도 변화를 비교한 그래프이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

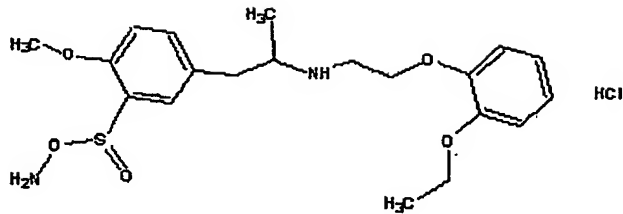
【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<5> 본 발명은 지속성 탐스로신 정제(controlled or sustained Tamsulosin Tablet)의 제조방법 및 그에 따른 지속성 탐스로신 정제에 관한 것이며, 더욱 상세하게는 유기 용매에 용해시킨 유효 성분으로서의 염산 탐스로신을 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스에 용해시킨 결합액과 부형제로서의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 글리세릴디비히니트(glyceryl dibehenate) 혼합물을 연합시키는 것에 의하여, 체내의 상이한 pH 환경에 따른 약물 방출량(방출률)을 조절함으로써 적은 단위 투여량을 갖는 유효 약물인 염산 탐스로신이 체내에서 일정하게 제어된 양으로 지속적으로 방출되도록 하여 생체 이용률을 개선시킴과 동시에 부작용을 최소화한 지속성 탐스로신 정제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

<6> 하기의 화학식 I로 표시되는 화합물의 좌선성 광학 이성질체인 염산 탐스로신 (Tamsulosin HCl; (-)-(R)-5-[2-((2-(o-에톡시페녹시)에틸)아미노)프로필]-2-메톡시-벤젠설포아미드 염산염)은 전립선 비대증에 의해 요도가 막히는 해부학적 또는 기계적 폐색과, 방광경부, 전립선 간질 및, 요도에 분포하는 증식된 평활근의 과도한 수축에 의한 기능적 폐색에 따른 배뇨 장애 증상을 개선 내지 완화시키는 유효 약물로서, 그 작용 기전은 자율교감신경의 지배를 받으며 알파1-아드레날린성 수용체를 통해 수축이 일어나는 방광 경부, 전립선 평활근 및 요도 평활근의 수축을 억제하기 위하여 알파1-아드레날린성 수용체를 선택적으로 차단함으로써 방광 경부, 전립선 및 요도를 이완시켜 배뇨장애증상을 개선 내지 완화시킨다. 현재 1일 1회 투여 요법의 캡셀형 제제가 시판 중에 있다.

<7> [화학식 I]

<8>



<9> 일반적으로, 투여된 약물이 그 약효를 최대한 발휘하기 위해서는 체내에서 소정의 약물 농도가 장시간에 걸쳐 일정하게 유지될 필요성이 있으며, 이를 위해서는 약제로부터의 약물 방출 속도 및 방출률 제어가 필요하므로 다양한 제형의 지속성 방출 제어 제제를 개발하기 위한 광범위한 노력이 당업계에서 수행되어 왔다.

<10> 다양한 제형의 지속성 방출 제어 제제 중에서도 경구 투여용 지속성 제제는 주로 약물이 위장관 전반에 걸쳐 방출이 제어되는 유형의 제제로서 환자의 약물 치료에 대한 복약 순응도 (compliance)를 개선하고 투여 횟수를 줄일 수 있으며 지나치게 높은 혈중 농도를 회피할 수 있으므로 부작용의 경감이 가능함과 아울러, 최적 치료 농도를 장시간에 걸쳐 유지시켜 줄 수 있기 때문에 치료 효과의 증대를 도모할 수가 있다.

<11> 이러한 경구 투여용 지속성 제제의 전형적인 예로서는 확산형 제어 제제, 특히 불용성 피막에 의한 캡셀형 제어 제제를 들 수 있으며, 이러한 캡셀형 제어 제제는 약물을 함유한 핵(정제, 과립제)의 외표면을 불용성 피막으로 피복함으로써 외부로부터 침투된 소화관액에 의해 내부의 약물이 용해되면 용해된 약물이 불용성 피막의 실질층 또는 세공을 통해 확산, 방출되는 형태의 제제로서, 그 제조방법이 상대적으로 용이하여 상업적으로 광범위하게 사용되고 있다.

<12> 미국특허 제4,772,475호(대응 한국특허공고 93-7245호: 야마노우찌세이야꾸가부시끼가이샤)는 탐스로신을 주약으로 하는 경구 투여용 지속성 제제로서 캡셀형 확산 제어 제제의 제조 방법을 제안하고 있으며, 이 방법은 경구 투여 시 염산 탐스로신이 지속적인 효과를 나타내도록 하기 위하여 염산 탐스로신과 위장관 내에서 쉽게 분해되지 않는 구조형성물질, 즉 부형제로서의 결정성 셀룰로오스를 먼저 혼합한 다음, 서방출제로서의 아크릴계 중합체, 아크릴계 공중합체, 또는 이들과 셀룰로오스 유도체의 혼합물과 물의 혼합액을 상기한 염산 탐스로신과 결정성 셀룰로오스의 혼합물에 가한 후, 결과의 혼합물을 과립화하고 이를 개별단위형 미세캡셀 또는 미세구체화 하고 있다.

<13> 현재 한국야마노우찌제약(주)의 하루날 캡셀[®]은 상기한 종래의 기술에 따라 염산 탐스로신과 결정성 셀룰로오스를 혼합한 다음, 물로 희석한 메타아크릴산 공중합체 수성유탁액을 가하여 조립, 건조하고, 다시 이 과립에 물로 희석한 메타아크릴산 공중합체의 수성유탁액을 분무, 피복하여 건조 후, 정립하여 제조된 것으로서, 상기한 종래의 방법은 지속성 탐스로신 제제의 제조에 현실적으로 적용되고 있다. 여기서, 결정성 셀룰로오스는 소정의 벌크성(bulkness)을 부여하기 위한 부형제로서 작용함과 동시에, 결정성 셀룰로오스가 물에 난용성인 점을 이용하여 메타아크릴산 공중합체와의 과립 및 피복 상태에서 전체적인 구조 및 강도는 유지하면서도 염산 탐스로신이 서방출되도록 일조하는 방출조절제로서 작용하게 된다. 따라서 상기한 종래의 방법에 의하면, 결정성 셀룰로오스 이외의 유당이나 전분 등과 같은 다른 일반적인 부형제를 최종 제형이 아닌 과립의 제조에 혼용할 경우에는, 시간 경과에 따른 수분 침투의 가속적 증대에 따라 일반적인 부형제와 함께 염산 탐스로신의 방출도 급격히 증대되므로 과립의 물리적 강도가 급격히 저하되며, 이에 따라 지속성 및 서방성 제제화가 곤란하게 된다는 문제점이 있다.

- <14> 아울러, 상기한 종래의 기술은 매우 적은 함량의 염산 탐스로신과 상대적으로 매우 큰 함량의 결정성 셀룰로오스의 고체 간 혼합이 선행되므로 균질한 혼합이 어렵고, 제제의 완성도를 높이기 위하여 초고속 혼합기, 원심분리용 유동상 과립화기 등과 같은 고가의 특수한 장비를 사용하여야 하며, 약물의 방출을 균일하고 일관성 있게 조절하기 위하여 일정 크기의 과립만을 선별하여 미세 캡셀 또는 미세 구체를 제조하여야 하고, 이를 정제나 캡셀제의 형태로 제조하기 위해서는 추가적인 성분의 첨가가 필요한 등, 그 제조 공정이 까다롭고, 제조 단가의 상승 및 생산 수율의 저하를 필연적으로 수반하게 되며, 더욱이 염산 탐스로신과 같이 주약의 단위 투여량이 적은 경우(상용량 0.1~0.2mg/1정 혹은 1캡셀)에는 주약 성분과 부형제(단위형성 물질이라 지칭됨)의 혼합 과정에서 약제의 편재 현상이 발생되어 함량 균일성이 열등하게 될 우려가 높아지게 되고, 그에 따라 균일한 체내 혈중 약물 농도의 유지에 실패할 가능성도 높아지게 된다는 등의 문제점이 있다.
- <15> 한편, 약제 제조를 위하여 광범위하게 적용되고 있는 종래의 일반적인 기술로서는 고체 분산체를 이용하는 방법을 들 수 있으며, 상기한 고체 분산체는 통상적으로 용융법 또는 용매법에 따라 제조된다.
- <16> 용융법은 난용성 약물과 담체의 혼합물을 열을 가해 녹인 다음, 냉각시켜 제조하는 방법이나, 가열로 인하여 약물이 변성될 우려가 있을 뿐만 아니라, 냉각 속도에 따라 용해도 등의 물성이 달라질 수 있다는 문제점이 있으므로 그 적용 범위는 제한적이다.
- <17> 한편, 용매법은 난용성 약물과 담체를 동시에 가용화시킬 수 있는 용매에 녹인 다음, 용매를 건조 제거하여 고체 분산체를 제조하는 방법이나, 담체로서 셀룰로오스나 다른 중합체, 또는 이들의 공중합체를 사용하는 경우에는 건조 과정에서 고점성으로 인하여 균질한 교반이

곤란함과 아울러, 유기용매의 충분한 제거가 이루어지지 않을 경우 잔류 용매의 존재로 인하여 고체 분산체의 물리적, 화학적 안정성에 영향을 줄 수 있다는 문제점이 있어 공업적 대량 생산에는 부적합한 것으로 여겨져 왔다.

<18> 전술한 바와 같은 점으로부터 만족할만한 정도의 지속성을 나타내는 정제 형태로 탐스로신을 제형화하는 것은 대단히 곤란한 것으로 믿어져 왔으며, 이러한 연유로 지금까지 탐스로신 정제는 제안되어 있는바 없었다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<19> 본 발명자들은 적은 단위 투여량을 갖는 염산 탐스로신을 유효 성분으로서 함유하는 경구 투여용 지속성 캡셀형 제제를 제조하는 전술한 공지 기술에서의 문제점인 제조 공정상의 까다로움과 고가의 특수한 장비 사용 등으로 인한 제조 단가의 대폭적 상승, 낮은 생산 수율 및, 유효 성분의 편재화에 따른 함량 불균일화와 유기용매 잔류 우려 등을 효과적으로 해소할 수가 있는 경구 투여용 지속성 정제의 제조방법을 개발하고자 많은 연구와 노력을 수행한 결과, 복잡한 공정이나 고가의 특수한 장비를 채택함이 없이 일반적이고 널리 알려진 통상의 정제 제조 공정 하에서 일반적인 장비를 이용하는 개선된 고체분산체법(용매법)을 이용하는 것에 의하여 지속성 탐스로신 정제를 효과적이고도 매우 용이하게 제조할 수 있음을 발견하고 이에 기초하여 연구를 거듭한 결과 본 발명을 완성하게 되었다.

<20> 본 발명의 첫 번째 목적은 위장관 사이의 상이한 pH 환경에 따른 약물 방출량(방출률)을 조절함으로써 유효 약리 성분으로서 적은 단위 투여량을 갖는 염산 탐스로신이 위장관 내에서 각기 일정하게 제어된 양으로 지속적으로 방출되도록 하여 그 생체 이용율을 개선시킴과 동시에 부작용을 최소화한 지속성 염산 탐스로신 정제를 복잡한 공정이나 고가의 특수한 장비를 채택함이 없이 간단하고도 효율적으로 제조할 수 있는 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

- <21> 또한, 본 발명의 두 번째 목적은 제조 단가의 저감 및 생산 수율의 대폭적 향상을 가능케 하는 경제성 있는 지속성 염산 탐스로신 정제의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.
- <22> 본 발명의 세 번째 목적은 적은 단위 투여량을 갖는 염산 탐스로신의 정제 내 편재화에 따른 함량 불균일화 우려를 효과적으로 불식시킬 수가 있는 지속성 탐스로신 정제의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.
- <23> 본 발명의 네 번째 목적은 본 발명의 상기한 첫 번째 내지 세 번째 목적에 따른 제조방법에 의하여 제조되는 지속성 염산 탐스로신 정제를 제공하기 위한 것이다.

【발명의 구성】

- <24> 본 발명에 따른 지속성 염산 탐스로신 정제의 제조방법은 염산 탐스로신을 유기용매에 먼저 용해시킨 후, 제1의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A)를 용해시켜 결합액을 제조한 다음, 이를 제2의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B)와 글리세틸디비히니트(Glycerol dibehenate)를 포함하는 부형제 혼합물에 이 결합액을 가하여 연합하는 단계를 포함하는 용해 후 혼합 방법이다.
- <25> 본 발명에 따른 제조방법에서는 주성분인 염산 탐스로신을 결합액에 용해시킴으로써 매우 적은 양의 주성분과 상대적으로 그 보다 훨씬 많은 양의 부형제의 혼합과정에서 발생될 수 있는 약제의 편재 현상 및 그로 인한 정제 내 함량 불균일에 대한 우려를 효과적으로 불식시킬 수가 있다.
- <26> 본 발명의 제조방법에서 사용되는 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 pH에 따라 다른 용해도를 나타내므로 소화관액 변화에 따른 염산 탐스로신의 용출 양상을 조절하기 위한 성분으로서, 결합액에 사용되는 함량은 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 10 내지 150 중량부의

양이며, 바람직하게는 25 내지 120 중량부이고, 더욱 바람직하게는 35~100중량부이다. 본 발명의 제조방법에 따르면 소량일 경우 충분히 수용성인 염산 탐스로신을 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스에 분산시킴으로서 pH에 따른 용출율을 조절하여 위액과 장액에서 서로 다른 용출 패턴을 보이는 고체 분산체 형태로 제조하는 것이 가능하다.

<27> 본 발명의 제조방법에 있어 사용 가능한 유기용매로서는 염산 탐스로신 및 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 양자를 용해시킬 수 있는 유기용매라면 특별한 제한은 없으나, 예컨대, 에탄올, 염화메틸렌 또는 이들의 혼합물 혹은 이들과 물의 임의의 혼합물이 바람직하고, 그 양은 결합액으로 사용되기에 적절한 양, 예컨대, 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 100 내지 500 중량부의 양으로 사용되며, 바람직하게는 180 내지 300 중량부이다.

<28> 또한, 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 연합 및 조립 단계에 사용되며, 연합 및 조립 단계에서 사용되는 함량은 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 50 내지 500 중량부의 양이며, 바람직하게는 100~350 중량부, 더욱 바람직하게는 200~350 중량부이다.

<29> 선택적으로는, 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스가 재혼합 단계에서도 사용될 수 있으며, 이 경우 그 함량은 5 내지 80 중량부, 바람직하게는 5~50 중량부이며, 더욱 바람직하게는 15~35 중량부이다.

<30> 상기한 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 위액에는 거의 용해되지 않고 장액에 주로 용해되는 특성이 있으므로 정제 내에서 하기의 글리세릴디비히니트나 히드록시프로필메칠셀룰로오스 등의 다른 부형제와의 상호 작용에 의하여 전체적으로 염산 탐스로신의 서방화에 기여하는 한편, pH에 따른 용출율 조절에 의해 위액과 장액에서 서로 다른 용출 패턴을 나타내도록 함으로써 염산 탐스로신의 방출 제어 또는 조절에 기여하게 된다.

<31> 본 발명의 제조방법에 있어 사용가능한 글리세릴디비히니트와 히드록시프로필메칠셀룰로오스 역시 지속성 정제로 제조하기 위하여 첨가되는 성분으로서, 글리세릴디비히니트는 소수성인 성질로 인하여 액 종류와 상관없이 액과 염산 탐스로신 사이에서 일정한 접촉면을 갖게 해주어 주성분의 용출율을 완만한 서방형으로 만들어 준다. 상업적으로는 Compretol 888 ATO® 등을 사용할 수 있으며, 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 10 내지 200 중량부로 사용하고, 바람직하게는 25 내지 150 중량부, 더욱 바람직하게는 50~100중량부로 사용하는 것이다. 또한 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 셀룰로오스 중합체의 특징상 수용액상에서 고유의 점성을 띠며 습윤 및 팽윤되는 특성이 있으므로 고체 분산된 정제의 급격한 붕해를 방지하여 소화관액 및 용출액에서 충분한 시간동안 정제 형태를 유지시켜 정제의 표면적을 일정하게 유지해 주며, 이로 인해 장시간동안 지속적인 용출패턴을 가지게 하고 정제간의 편차를 줄여 주기 위해 사용될 수 있다. 상업적으로는 Metolose 60SH4000® 등을 사용할 수 있으며, 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 10 내지 300 중량부로 사용하고, 바람직하게는 25 내지 200 중량부로 사용하는 것이다.

<32> 본 발명의 제조방법에 있어서는 지속성 정제 제조 시 통상적으로 첨가되는 첨가제를 포함하여 제조할 수 있음은 물론이며, 예컨대, 유당, 옥수수 전분, 셀룰로오스 중합체(예컨대, 일본 ShinEtsu 사제의 Metolose® 60SH-4000, Metolose® 60SH-50 등과 같은 히드록시프로필메칠셀룰로오스; 일본 ShinEtsu 사제의 HPC-L® 와 같은 친수성 중합체로서의 개질 셀룰로오스인 히드록시프로필셀룰로오스; 일본 ShinEtsu 사제의 HPMCP®와 같은 프탈산 히드록시프로필셀룰로오스 등), 만니톨, 라울린, 전분, 분말 백당, 인산 칼슘 등의 부형제나 스테아린산 마그네슘, 스테아린산, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 발연 실리콘 이산화물 등과 같은 활택제를 첨가하여 제조할 수 있으나, 부형제로서 바람직한 것은 제한적인 것은 아니나 유당, 옥수수 전분, 셀룰로오

스 중합체를 들 수 있으며, 활택제로서 바람직한 것은 제한적인 것은 아니나 스테아린산 마그네슘을 들 수 있다.

<33> 본 발명에 따른 지속성 염산 탐스로신 정제의 제조방법에 대하여 구체적으로 설명하면 하기의 단계로 구성된다:

<34> (A) 결합액 제공 단계:

<35> 유효 약리 성분으로서의 염산 탐스로신 1중량부를 에탄올, 염화메틸렌, 물, 또는 이들의 임의의 혼합 용매 150~500 중량부, 바람직하게는 180~300 중량부에 용해시킨 다음, 다시 제1의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10~150 중량부, 바람직하게는 25~120중량부, 더욱 바람직하게는 35~100중량부를 용해시켜 결합액을 제공한다.

<36> (B) 연합 및 조립 단계:

<37> 제2의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 50~500 중량부, 바람직하게는 100~350 중량부, 더욱 바람직하게는 200~350중량부와 글리세릴디비히니트 10~200 중량부, 바람직하게는 25~150중량부, 더욱 바람직하게는 50~100중량부를 포함하는 부형제 혼합물에 (A) 결합액 제공 단계에서 제공되는 상기한 결합액을 가하여 연합시키고 조립한다. 상기한 부형제 혼합물은 유당 300~700 중량부, 바람직하게는 400~550 중량부를 포함할 수 있다.

<38> (C) 정립 단계:

<39> 조립된 혼합물을 건조시킨 다음, 정립한다.

<40> (D) 부형제 재혼합 단계:

- <41> 이어서, 부형제로서 제3의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(C) 및/또는 히드록시프로필메칠셀룰로오스 및/또는 히드록시프로필셀룰로오스 및/또는 옥수수 전분 등을 재혼합하며, 이 때 활택제로서 스테아린산 마그네슘 등을 첨가한다.
- <42> 부형제로서 제3의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(C)를 사용할 경우 그 첨가량은 5~80 중량부, 바람직하게는 5~50 중량부이며, 더욱 바람직하게는 15~35중량부이며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 사용할 경우 그 첨가량은 10~300 중량부, 바람직하게는 25~200 중량부이고, 히드록시프로필셀룰로오스를 사용할 경우 그 첨가량은 5~120 중량부, 바람직하게는 15~100 중량부이며, 옥수수 전분이 사용될 경우 그 첨가량은 10~300 중량부, 바람직하게는 50~150 중량부이다.
- <43> 또한, 활택제의 첨가량은 임의적이기는 하나, 대체로 3~40 중량부, 바람직하게는 5~20 중량부이다.
- <44> (E) 타정 단계:
- <45> 과립물을 통상적인 정제 형태로 타정하여 제형화한다.
- <46> 따라서, 본 발명에 있어서는 염산 탐스로신의 지속적 제어 방출이 프탈산 히드록시프로필셀룰로오스, 글리세롤 디비히니트 및 이들의 고체 분산체계에 의하여 수행되므로, 본 발명의 목적에 맞도록 그 첨가 비율이 제어될 수 있다면 유당뿐만 아니라 전분류를 포함하는 다양한 종류의 일반적인 부형제를 병용할 수가 있다.
- <47> 본 발명에 따른 지속성 염산 탐스로신 정제의 제조 방법은 종래의 통상적인 정제 제조 설비를 그대로 이용할 수가 있고 그 제조 공정이 간단하며 수율이 높아서 산업적으로 경제성이 높고, 염산 탐스로신 분포가 균일하며, pH 변화에 따른 방출 조절(위액에서 어느 정도 용출된

다음, 장액에서 주로 용출되는 pH에 따른 용출 패턴의 변화를 수반하되 전체적으로는 일정한 방출량(방출률)을 나타내도록)이 가능하여 위와 소장에서 지속적으로 균일하게 제어된 양으로 염산 탐스로신을 방출할 수가 있다.

<48> 본 발명에 따른 지속성 탐스로신 정제 중에 함유되는 활성 유효 성분으로서의 탐스로신 함량은 환자의 연령, 성별, 건강 상태, 치료 대상 질병의 종류 및 증상의 정도, 체내에서의 탐스로신의 흡수도, 불활성화율 및 배설 속도 등과 같은 다양한 매개 변수 등을 고려하여 적절히 선택될 수 있으나, 본 발명의 정제는 지속성 및 안정성이 우수하므로 0.1mg/일(1회 1정 투여) 또는 0.2mg/일(1회 1정 투여)의 양으로 투여하는 것이 바람직하다.

<49> 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 하나, 이는 본 발명을 예증하기 위한 것일 뿐 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

<50> [실시예 1]

<51> 하기 조성을 갖는 지속성 정제를 다음 방법으로 제조하였다.

<52> 염산 탐스로신 0.2g

<53> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10g

<54> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 65g

<55> 유당 99.8g

<56> 글리세릴디비히나트 15g

<57> Metolose 60SH-4000(A) 15g

<58> Metolose 60SH-4000(B) 20g

<59> 스테아린산마그네슘 2g

<60> 염산 탐스로신을 혼합유기용매(에탄올:물=8:2) 60ml에 완전히 녹인 다음 여기에 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A)를 녹여서 결합액을 제조하였다. 따로 유당, 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B), Metolose 60SH-4000(A), 글리세릴디비히니트를 혼합한 후, 여기에 이미 제조된 결합액을 첨가하여 연합하고 조립한 후, 건조하였다. 이 건조물을 정립한 다음 부형제로 Metolose 60SH-4000(B)과 활택제로 스테아린산마그네슘을 가하여 재혼합한 다음 타정기로 1정당 염산 탐스로신 0.2mg을 함유하는 지속성 정제를 얻었다.

<61> [실시에 2]

<62> 하기 조성을 갖는 지속성 정제를 다음 방법으로 제조하였다.

<63> 염산 탐스로신 0.2g

<64> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10g

<65> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 60g

<66> 유당 94.8g

<67> 글리세릴디비히니트 15g

<68> 옥수수 전분 20g

<69> 스테아린산마그네슘 2g

<70> 염산 탐스로신을 혼합유기용매(에탄올:물=8:2) 50ml에 완전히 녹인 다음 여기에 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A)를 녹여서 결합액을 제조하였다. 따로 유당, 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B), 글리세릴디비히니트를 혼합한 후, 여기에 이미 제조된 결합액을 첨

가하여 연합하고 조립한 후, 건조하였다. 이 건조물을 정립한 다음 부형제로 옥수수 전분과 활택제로 스테아린산마그네슘을 가하여 재혼합한 다음 타정기로 1정당 염산 탐스로신 0.2mg을 함유하는 지속성 정제를 얻었다.

<71> [실시에 3]

<72> 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 11을 재혼합시 첨가하는 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 지속성 정제를 제조하였다.

<73> 염산 탐스로신 0.2g

<74> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 20g

<75> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 70g

<76> 유당 104.8g

<77> 글리세릴디비히니트 15g

<78> 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 11 15g

<79> Metolose 60SH-4000(B) 30g

<80> 스테아린산마그네슘 2g

<81> [실시에 4]

<82> 혼합유기용매의 양을 40mL로 하고, 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(C)를 재혼합시 첨가하는 것을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<83> 염산 탐스로신 0.2g

<84> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10g

<85> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 55g

<86> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(C) 5g

<87> 유당 89.8g

<88> 글리세릴디비히니트 15g

<89> 옥수수 전분 20g

<90> 스테아린산마그네슘 2g

<91> [실시에 5]

<92> 히드록시프로필셀룰로오스(Metolose 60SH4000)를 재혼합시 첨가하는 것을 제외하고는 실시에 4와 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<93> 염산 탐스로신 0.2g

<94> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10g

<95> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 55g

<96> Metolose 60SH4000 5g

<97> 유당 89.8g

<98> 글리세릴디비히니트 15g

<99> 옥수수 전분 20g

<100> 스테아린산마그네슘 2g

<101> [실시예 6]

<102> 옥수수 전분을 28g 사용한 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<103> [실시예 7, 8, 9, 10]

<104> 프탈산 히드록시프로필메틸셀룰로오스(B)를 20, 30, 40, 50g 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<105> [실시예 11, 12, 13]

<106> 프탈산 히드록시프로필메틸셀룰로오스(A)를 5, 10, 15g 사용한 것을 제외하고는, 실시예 3과 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<107> [실시예 14, 15, 16]

<108> 글리세릴디비히니트를 5, 10, 30g 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4와 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<109> [실시예 17]

<110> 혼합유기용매로 메탄올:염화메틸렌(5:5) 40ml를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4와 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<111> [비교예 1]

<112> 하기의 조성을 갖는 통상적인 정제를 제조하였다.

<113> 염산 탐스로신 0.2g

<114> 유당 150g

<115> 전분글리콘산나트륨 5g

<116> 폴리비닐피롤리돈 10g

<117> 스테아린산마그네슘 2g

<118> [실험예 1]

<119> 실시예 2, 4, 5, 11, 14, 16에 따라 제조된 정제를 대하여 다음의 방법에 따라 인체 위 장관 모의 상황 용출실험을 실시하였다.

<120> 1) 검액의 조제

<121> 대한약전 일반시험법중 용출시험 제2법에 따라 시험하였다. 시험액은 봉해시험법 제1액 500ml에 용시 조제한 폴리소르베이트80 용액(3→200) 1ml를 정확히 가한 것을 사용하였다. 용출시험 개시 2시간 후 시험액을 37 \pm 0.5℃, pH7.2의 인산염완충액 500ml로 바꾸어 시험하였다.

<122> 2) 조작

<123> 고속액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 시험하였으며 그 조건은 다음과 같다.

<124> · 검출기 : 자외 흡광광도계(측정파장 225nm)

<125> · 칼럼 : Capcell Pak[®] 3mm \times 150mm, 5 μ m C₁₈(ODS)

<126> · 칼럼온도 : 40℃

<127> · 이동상 : 0.05N 과염소산 및 아세트니트릴의 혼합물(7:3)

<128> · 주입량 : 50 μ l

<129> <실험 결과>

<130> 얻어진 실험 결과를 도 1에 나타낸다. 도 1에서 「-△-」는 실시예 2에서 얻어진 정제의 염산 탐스로신 평균 용출율을 나타내며, 「-◇-」는 실시예 4에서 얻어진 정제의, 「-□-」는 실시예 5에서 얻어진 정제의, 「-+-」는 실시예 11에서 얻어진 정제의, 「-X-」는 실시예 14에서 얻어진 정제의, 「-○-」는 실시예 16에서 얻어진 정제의 염산 탐스로신 평균 용출율을 나타낸다.

<131> [실험예 2]

<132> 실시예 4에서 제조된 정제를 본 발명에 따른 시험약으로서, 그리고 비교예 1에서 제조된 통상적인 정제를 대조약으로서 3마리의 비글 도그(beagle dog)에게 교차법으로 경구 투여한 후, 시간 경과에 따른 염산 탐스로신의 혈중 농도 변화를 측정하고 비교하였다.

<133> <실험 결과>

<134> 얻어진 실험 결과를 하기 표 1과 도 2에 나타내며, 도 2에서 「-○-」와 「-●-」는 각각 비교예 1 및 실시예 4에서 얻어진 정제에 대한 염산 탐스로신의 시간 경과에 따른 평균 혈중 농도이다.

<135> 결과에서 알 수 있듯이 실시예 4에서 얻어진 정제는 장시간에 걸친 작용성을 나타내는 명백한 지속성 정제의 양상을 보인다.

<136> 【표 1】

시간에 따른 염산 탐스로신의 혈중 농도(ng/mL)

		0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
비교예 1	A	0.0	18.4	23.0	13.0	7.1	4.6	5.7	4.0	3.5	0.9	1.2	0.0
	B	0.0	11.7	27.8	13.7	10.2	8.6	7.3	4.4	3.8	2.7	0.0	0.4
	C	0.0	15.2	24.5	21.8	12.8	9.3	6.9	6.9	5.3	1.8	0.0	0.0
실시예 4	A	0.0	2.7	6.1	10.6	8.3	9.6	8.6	6.7	5.2	3.9	3.1	1.1
	B	0.0	7.5	8.3	13.3	13.3	14.5	12.6	14.8	11.3	8.6	5.5	0.0
	C	0.0	1.7	7.4	10.5	12.2	10.8	10.5	8.7	6.7	5.5	3.8	0.0
비교예 1	평균값	0.0	15.1	25.1	16.2	10.0	7.5	6.6	5.1	4.2	1.8	0.4	0.1
실시예 4	평균값	0.0	3.9	7.2	11.5	11.2	11.6	10.6	10.0	7.7	6.0	4.1	0.4

<137> [실험예 3]

<138> 실시예 4에서 제조한 염산 탐스로신 0.2mg을 함유하는 시험약으로서의 지속성 정제와 종래의 염산 탐스로신 캡셀제(한국 야마노우찌사, 하루날® 캡셀)를 가지고 상기 실험예 1과 같은 방법으로 인체 위장관 모의 상황 용출실험을 실시하였다.

<139> <실험 결과>

<140> 실험 결과를 도 3에 나타내며, 「-○-」 및 「-●-」는 각각 실시예 4에서 얻어진 정제와 종래의 캡셀제(한국 야마노우찌사제 하루날® 캡셀)에 대한 인체위장관 모의 상황 용출시험 실시결과이다. 결과에서 알 수 있듯이 본 발명에 따른 염산 탐스로신 정제는 종래의 염산 탐스로신 캡셀제와 거의 같은 용출 양상을 보인다.

<141> [실험예 4]

<142> 실시예 4에서 제조된 정제를 본 발명에 따른 시험약으로서 사용하고, 종래의 캡셀제(한국 야마노우찌사제 하루날® 캡셀)를 대조약으로서 사용하여 2 X 2 교차 시험법으로 건강한 성

인 남성 지원자 32명에게 1캡셀 또는 1정(염산탐스로신 0.2mg)씩을 경구투여한 후, 각 피험자들의 경시(經時) 혈중약물농도를 측정하였다.

<143> <실험결과>

<144> 피험자 32명에게 본 발명의 시료와 대조 시료를 투여한 후 측정한 시간대별 평균 혈중 약물 농도를 도 4에 나타낸다.

<145> 도 4에서 「-○-」 및 「-●-」는 각각 실시예 4에서 얻어진 정제(시험약)와 종래의 캡셀제(한국 야마노우찌사제 하루날® 캡셀, 대조약)에 대한 염산 탐스로신의 시간에 따른 평균 혈중 농도이다.

<146> [실험예 5]

<147> 실시예 4에서 제조한 염산 탐스로신 0.2mg을 함유하는 지속정을 실온 및 40℃, 75% RH 조건하에 6개월간 저장한 후, 상기 실험예 1과 같은 방법으로 인체 위장관 모의 상황 용출실험을 실시하여 정제의 경시 안정성을 평가하였다.

<148> <실험 결과>

<149> 결과를 하기의 표 8에 나타내며, 이로부터 확인되는 바와 같이 경시 변화에 따른 용해 특성의 변화가 매우 적으므로 경시 안정성이 우수한 것으로 간주되었다.

<150>

【표 2】

		0	2 hr	3 hr	5 hr
제조 후 하루 이내	A	0.0	24.6%	57.2%	89.6%
	B	0.0	23.5%	56.1%	89.9%
	C	0.0	27.1%	58.8%	84.5%
	평균	0.0	25.0%	57.4%	88.0%
실온, 대기조건 제조후 6 개월경과	A	0.0	26.0%	58.8%	90.9%
	B	0.0	24.8%	55.1%	88.5%
	C	0.0	26.3%	59.6%	89.4%
	평균	0.0	25.7%	57.8	89.6%
40℃, 75%RH 조건 제조후 6 개월경과	A	0.0	23.3%	56.8%	89.4%
	B	0.0	26.8%	55.6%	92.5%
	C	0.0	25.5%	58.3%	90.2%
	평균	0.0	25.2%	56.9%	90.7%

<151> [실험예 6]

<152> 세 개의 시료를 실시예 4의 방법에 따라 각각 조제한 후, 상기 실험예 1과 같은 방법으로 상호 상이한 배치(Batch) 중에서 제조하고, 인체 위장관 모의 상황 용출실험을 실시하여 배치 간 편차를 평가하였다.

<153> 【표 3】

	0	2 hr	3 hr	5 hr
A	0.0	25.6%	55.7%	90.1%
B	0.0	24.8%	55.1%	90.4%
C	0.0	26.2%	56.3%	89.7%

<154> <실험 결과>

<155> 상기 표 3에서 확인되는 바와 같이, 제조 배치 간 편차는 매우 적어 허용 가능한 범위 내이다.

<156> [실험예 7]

<157> 실시예 4 및 실시예 17의 방법에 따라 제조된 정제에 대한 잔류용매시험을 수행하였다.

<158> <실험 결과>

<159> 하기 표 4로부터, 효과적으로 유기용매가 제거되었음을 확인할 수 있다.

<160> 【표 4】

종류		ICH 기준*	측정값
실시예 4	에탄올	5000 ppm 이하	288 ppm
실시예 17	에탄올	5000 ppm 이하	96 ppm
	염화메틸렌	600 ppm 이하	29 ppm

<161> *ICH - International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.

【발명의 효과】

<162> 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 지속성 염산 탐스로신 정제의 제조방법은 염산 탐스로신을 혼합 유기용매에 먼저 용해시킨 후 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 용해시켜 얻어지는 혼합물을 별도의 건조 과정 없이 결합체로서 사용하기 때문에, 따로 주약 및 담체를 사용하여 고체 분산체를 제조하는 경우에 나타나는 유기용매 잔류, 건조 말기에 고점성으로 인한 교반 곤란등과 같은 문제를 효과적으로 해결할 수 있음과 아울러, 염산 탐스로신이 용해된 액상의 결합액을 부형제와 균일하게 혼합함으로써 함량이 균일하고, 건조 효율도 향상되어 쉽게 유기용매를 제거할 수가 있으므로 유기용매 잔류로 인한 문제 발생 우려가 없으며, 또한 주약의 함량 균일화를 용이하게 달성할 수가 있고, 고가 설비의 도입이나 추가적인 복잡한 공정 의 부가 필요성 없이 통상적인 정제의 제조 과정인 혼합, 연합, 정립, 재혼합, 타정의 과정을 통하여 주약 분포가 균질화된 고체 분산체를 효과적으로 제조할 수 있으므로 제조 공정의 단순

화, 제조 단가의 대폭적 저감, 생산 수율의 향상 및 함량 균일화를 이룰 수가 있으며, 본 발명에 따라 제조되는 지속성 탐스로신 정제는 체내의 상이한 pH 환경에 따른 약물 방출량(방출률)을 조절 할 수 있어서 체내에서 일정하게 제어된 양으로 지속적으로 방출 가능하므로 생체 이용률이 개선되어 있음과 동시에, 부작용은 최소화되어 있다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

(A) 염산 탐스로신을 용매에 용해시킨 다음, 제1의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 용해시켜 결합액을 제조하는 단계 및, (B) 제2의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 글리세릴디비히니트를 포함하는 부형제 혼합물에 상기한 결합액을 가하여 연합시키고 조립하는 단계로 구성되는 지속성 탐스로신 정제(controlled or sustained Tamsulosin Tablet)의 제조방법.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계에 후속하여, (C) 조립된 혼합물을 건조시킨 다음, 정립시키는 단계를 더욱 수행하는 지속성 탐스로신 정제의 제조방법.

【청구항 3】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계 또는 (C) 정립 단계에 후속하여, (D) 부형제로서 제3의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스 및, 옥수수 전분으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 물질을 혼합하는 부형제 재혼합 단계를 더욱 수행하는 지속성 탐스로신 정제의 제조방법.

【청구항 4】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 용매가 에탄올, 염화메틸렌 및, 물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 용매인 지속성 탐스로신 정제의 제조방법.

【청구항 5】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 (A) 결합액 제조 단계에서의 제1의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 첨가량이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 25~120 중량부이고, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계에서의 제2의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 첨가량이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 100~350 중량부인 지속성 탐스로신 정제의 제조방법.

【청구항 6】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계에서의 글리세릴디비히니트의 첨가량이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 25~150 중량부인 지속성 탐스로신 정제의 제조방법.

【청구항 7】

제4항에 있어서, 상기한 용매의 첨가량이 염산탐스로신 1 중량부에 대하여 180~300 중량부인 지속성 탐스로신 정제의 제조방법.

【청구항 8】

제3항에 있어서, 상기한 (D) 부형제 재혼합 단계에서 첨가되는 부형제의 첨가량이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여, 첨가될 경우, 제3의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 5~80 중량부, 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 10~300 중량부, 옥수수 전분은 10~300 중량부인 지속성 탐스로신 정제의 제조방법.

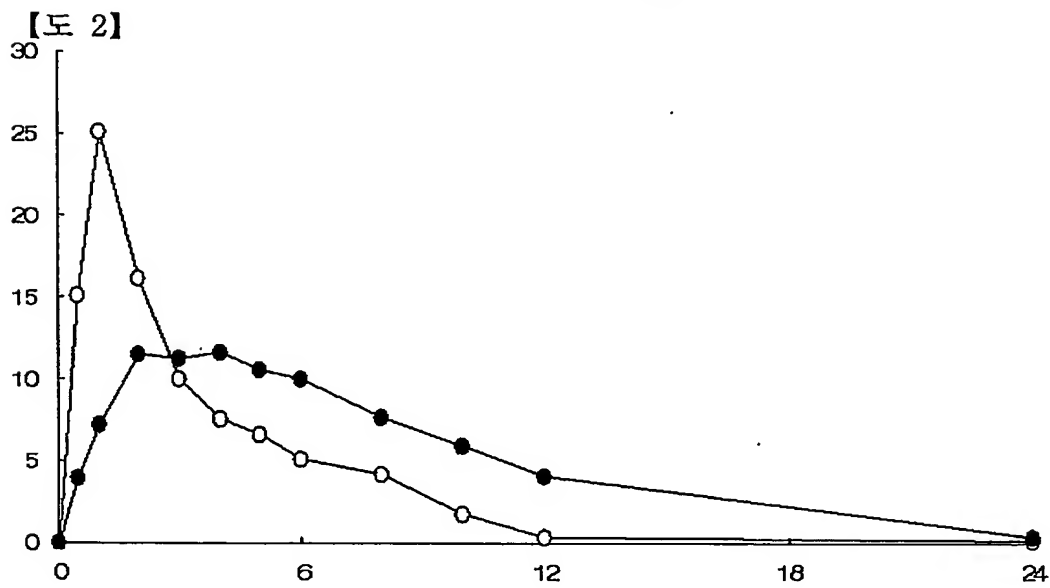
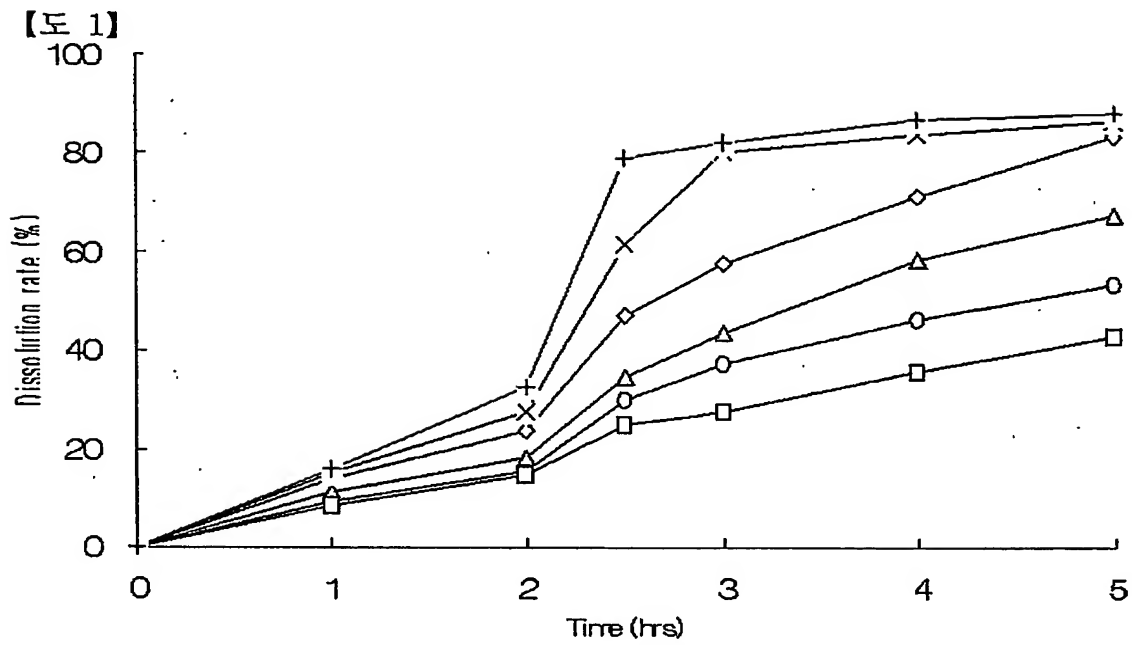
【청구항 9】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계에서 유당이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 300~700 중량부의 양으로 첨가되는 지속성 탐스로신 정제의 제조방법.

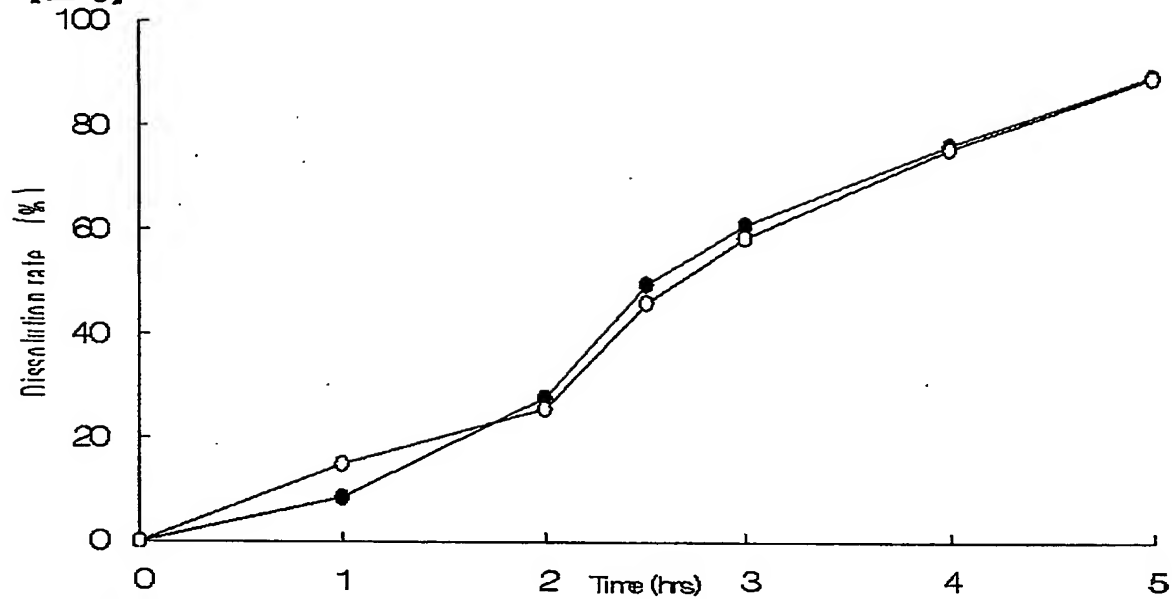
【청구항 10】

제1항 또는 제2항 또는 제7항 또는 제8항에 따른 제조방법에 의하여 제조되는 지속성 탐
스로신 정제.

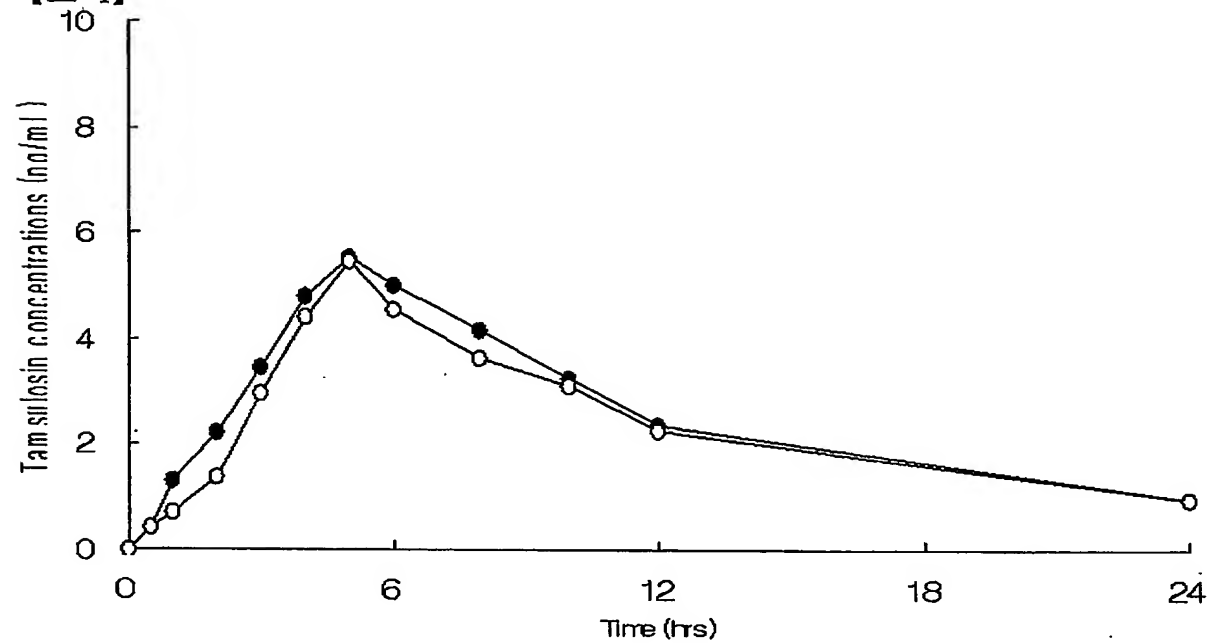
【도면】



【도 3】



【도 4】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.